

Doktoravhandlinger



TNF-ekspresjon i transgene mus

Transgene dyremodeller er nyttige verktøy i kartleggingen av ulike geners funksjon i deres naturlige miljø. Ved å studere genene i en hel og for øvrig frisk organisme, er det mulig å se på effektene av det aktuelle genet etter samspill med dets naturlige samarbeidspartnere, også over tid.

Dette arbeidet er i sin helhet basert på studier i mus transgene for human TNF. Transgenet uttrykkes kun i musens T-celler og effektene medieres kun via én av musens to TNF-reseptorer, nemlig mTNFR1. De lett forhøyede plasmanivåene av hTNF i de transgene musene gjør modellen sammenliknbar med humane lidelser som kroniske inflammatoriske sykdommer, immunsviktsyndromer og enkelte autoimmune sykdommer.

Avhandlingen består av fire avleverte arbeider, hvorav tre er publisert. Det første arbeidet tar for seg vekst, levedyktighet og morfologiske forandringer i de transgene musene. De transgene musene mistrives, hadde et uttalt celletap i lymfoide organer med involusjon av thymus og døde før tiden. Det andre arbeidet tar for seg de transgene musenes hematopoese og celletapet i de lymfoide organene er undersøkt ved hjelp av gjennomstrømningscytometri. De hTNF-transgene musene utviklet anemi, mens antallet trombocytter, nøytrofile granulocytter og monocytter var økt. Cellulariteten i beinmarg var uendret, men i alvorlig syke dyr var beinmargens evne til proliferasjon kraftig redusert. Den tredje artikkelen karakteriserer oksidativt stress i de transgene musene.

Det forelå vevsspesifikke forandringer i GSH/GSSG-ratio og i de glutationregulerende enzymene. Forskjellene var mest uttalt i lever. Det totale glutationnivået var redusert i lever, lunge og nyre, mens milten hadde en signifikant økning i GSSG, forenlig med oksidativt stress. Det fjerde arbeidet tar for seg TNFs rolle i fettsyremetabolismen i lever. Reduksjon i CPT-I, CPT-II og

FAO tyder på en redusert nedbrytning av fettsyrer. Syntesen av fettsyrer var også redusert med redusert aktivitet av FAS og redusert ekspresjon av ACC2. Den relative mengden mettede fettsyrer var økt, mens mengden fettsyrer gjort umettet av Δ^9 -desaturase var redusert i likhet med genekspresjonen av Δ^9 -desaturase. Genekspresjonen av transkripsjonsfaktorene PPAR α og PPAR δ , som er viktige i reguleringen av fettsyremetabolismen, var også redusert.

Avhandlingens tittel

Pleiotropic effects of low, persistent expression of human TNF in transgenic mice

Utgår fra

Bioteknologiserenter i Oslo
Institutgruppe for klinisk medisin
Rikshospitalet

Disputas 10.12. 2003

Universitetet i Oslo

Heidi Glosli

heidi.glosli@rikshospitalet.no
Barneklubben
Rikshospitalet
0027 Oslo



Nerveutløpere

Tidlig i 1970-årene ble nobelprisen i fysiologi eller medisin gitt for funnet av signal-substansen cAMP (syklisk adenosinmonofosfat) som sørger for at hormoner som binder seg på utsiden av en celle, får overført budskapet sitt til det indre av cellen.

Man trodde lenge at de mangslungne effekter av cAMP (f.eks. transport av insulin, økt forbrenning av fett, kontroll av produksjon av kjønnshormon, kontroll av cellevekst og celleutvikling, evnen til hukommelse i hjernen) alle virket ved å aktivere enzymet proteinkinase (cA-PK).

Ved starttidspunktet for doktorgradsarbeidet ble et nytt cAMP-regulert protein oppda-

get. Dette proteinet, Epac, virket ved å aktivere et signalsystem der det mindre energirike nukleotid GDP blir skiftet ut med mer energirike GTP. Det var da ingen redskaper tilgjengelig for å finne ut om cA-PK eller Epac var ansvarlig for effektene av cAMP.

I avhandlingen er mer enn hundre kjemiske substanser med likhet til cAMP analysert for evne til å skille mellom cA-PK og Epac. Noen substanser er helt nye og er syntetisert i samarbeid med en forskningsgruppe i Bremen. Man har funnet en håndfull substanser som fortrinnsvis aktiverer cA-PK, og nye substanser som kun virker på den nyoppdagede cAMP-reseptoren Epac er produsert. Disse er brukt til å vise at Epac har en nøkkelrolle i å fremme vekst av utløpere i nerveceller. I doktorarbeidet er det også vist at cA-PK og ikke Epac er ansvarlig for effekten av cAMP på et mye omdiskutert steg (MAPK-aktivering) i cellers delingssyklus. I løpet av det siste året har en rekke forskningsgrupper benyttet seg av disse nye substansene og bl.a. vist at utskillingen av insulin styres av Epac. Nå undersøkes muligheten for at slike substanser kan brukes i medisinsk behandling. Under arbeidet ble det også oppdaget at cA-PK ikke alltid lar seg aktivere fullstendig av cAMP inne i cellen uten at dens reguleringsdel nedbrytes. Dette funnet kan ha betydning for hvordan cA-PK lagrer informasjon i hjernen, siden nær 100 % aktivering da er påkrevd.

Avhandlingens tittel

Novel aspects of cAMP signaling. Cyclic AMP analogs as tools to elucidate the roles of cAMP-kinase and Epac

Utgår fra

Institutt for anatomi og cellebiologi

Disputas 26.9. 2003

Universitetet i Bergen

Anne Elisabeth Christensen

anne.christensen@iac.uib.no
Øyeavdelingen
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen